



ПРОИЗВОДНЫЕ 5-(ПЕРИЛЕН-3-ИЛЭТИНИЛ)УРАЦИЛА ИНГИБИРУЮТ РЕПРОДУКЦИЮ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ

© 2020 г. Ю. В. Николаева*, Е. А. Улащик**, Е. В. Чекерда*, А. В. Галочкина*,
Н. А. Слесарчук***, ****, *****, А. А. Чистов***, *****, Т. Д. Никитин***, ****,
В. А. Коршун***, *****, *****, #, В. В. Шманай**, А. В. Устинов***, *****, А. А. Штро*

*Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева,
Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17

**Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
Беларусь, 220072, Минск, ул. Сурганова, 13

***Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

****Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет,
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

*****Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики, факультет биологии
и биотехнологии, Россия, 117312, Москва, ул. Вавилова, 7

***** Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе,
Россия, 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, 11

Поступила в редакцию 13.11.2019 г.

После доработки 25.11.2019 г.

Принята к публикации 01.12.2019 г.

Синтезирован 5-(перилен-3-илэтинил)уридин и показана способность данного вещества, а также известных соединений (5-(перилен-3-илэтинил)-2'-дезоксидеокси-уридина, 5-(перилен-3-илэтинил)-арабино-уридина и 1-карбоксиметил-3-пивалоилоксиметил-5-(перилен-3-илэтинил)урацила) эффективно ингибировать репродукцию возбудителей респираторных заболеваний: вируса гриппа А, вируса парагриппа (тип 3) и респираторно-синцитиального вируса человека в культуре клеток.

Ключевые слова: периленилэтинилурацильные соединения, нуклеозиды, ненуклеозидные производные, противовирусная активность, вирус гриппа А, респираторные вирусы

DOI: 10.31857/S0132342320030215

ВВЕДЕНИЕ

Респираторные заболевания являются существенной проблемой, ухудшающей состояние здоровья населения земного шара. Наиболее опасен среди них вирус гриппа, который является причиной ежегодных эпидемий (около миллиарда заболевших, из них до 5 млн – в тяжелой форме, до 0.65 млн умерших) [1, 2]. В историческом прошлом он вызывал несколько глобальных пандемий, в том числе “испанку” 1918 года, ставшую причиной смерти около 50 миллионов человек [3]. Причина эпидемиологической опасности вируса гриппа кроется в его высокой мутационной изменчивости и разнообразии экологических путей его циркуляции [4].

Несмотря на то, что фармакологический рынок заполнен разнообразными средствами против

простуды и гриппа, большинство из них являются симптоматическими средствами и не оказывают ингибирующее воздействие непосредственно на возбудитель. Этиотропными противовирусными являются три группы препаратов – блокаторы М2-канала (амантадин и ремантадин), ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), а также ингибиторы протеазы (балаксовир марбоксил и фавиперавир). Препараты первой группы в настоящее время утратили свой потенциал в качестве противогриппозных средств, в связи с высокой устойчивостью к ним циркулирующих штаммов [5]. Лекарства второй группы до сих пор остаются в основном эффективными, однако появление и распространение резистентных штаммов возможно. Например, в 2008 г. в Норвегии 68% изолятов вируса гриппа А (H1N1) оказались устойчивы к осельтамивиру [6]. Третья группа противогриппозных средств пока не зарегистрирована в России. Следует отметить, что все три

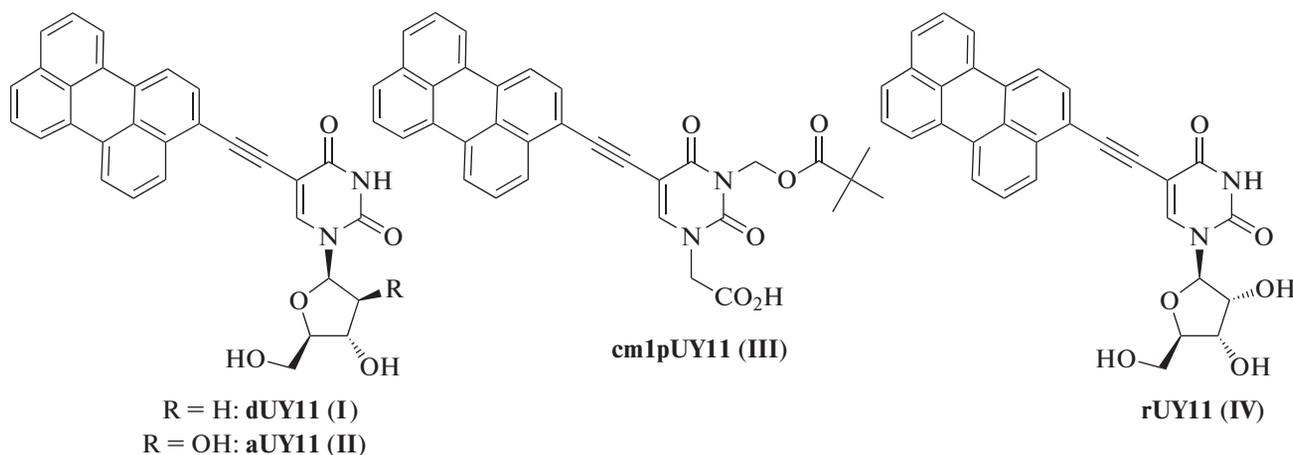
Автор для связи: (тел.: +7 (499) 724-67-15; эл. почта: v-kogshun@yandex.ru).

группы препаратов, а также молекулы новейшей разработки [7] направлены на мишени белковой природы.

Вирус парагриппа (PIV) и респираторно-синцициальный вирус (RSV) хоть и не вызывают такой высокой летальности среди заболевших, как вирус гриппа, тем не менее представляют собой опасность, особенно для пациентов групп высокого риска — детей дошкольного возраста, пожилых людей и лиц с нарушениями работы иммун-

ной системы. Этиотропных лекарственных препаратов для лечения заболеваний, вызванных этими патогенами, не существует, лечение только симптоматическое.

Таким образом, имеется насущная необходимость разработки новых эффективных средств борьбы с респираторными вирусами. Особенно интересны могут быть препараты, принципиально отличающиеся от существующих по механизму действия.



Ранее мы обнаружили, что периленовые производные урацильных нуклеозидов dUY11 (I) и aUY11 (II) обладают высокой активностью в отношении широкого спектра оболочечных вирусов: простого герпеса 1 и 2 типа, Синдбиса, гепатита С, везикулярного стоматита [8–11], клещевого энцефалита [12], африканской чумы свиней [13], а также вируса гриппа А серотипов H1N1 и H3N2 [14]. Несмотря на формально нуклеозидную структуру, имеются данные в пользу “ненуклеозидного” механизма противовирусного действия веществ (I) и (II). Были предложены две основные гипотезы: 1) внедрение в липидную оболочку вириона, механическое нарушение ее реологических свойств, приводящее к ингибированию проникновения генетического материала вируса в клетку (акта слияния липидных мембран вириона и клетки) [9–11]; 2) фотосенсибилизация генерации синглетного кислорода, который окисляет ненасыщенные липиды в мембране вириона, не имеющего систем ее репарации [15]. Обе гипотезы объясняют широкий спектр активности периленовых производных в отношении оболочечных вирусов, имеют консенсус по поводу мишени (внешняя липидная оболочка вириона) и подразумевают фармакофорную сущность периленовой части молекулы. Действительно, углеводный фрагмент в таких соединениях не является необходимым условием противовирусной активности. Недавно мы продемонстрировали активность

ненуклеозидного производного cm1pUY11 (III) в отношении оболочечных вирусов — простого герпеса типа 1 [11] и клещевого энцефалита [14]. Таким образом, липидная природа предполагаемой мишени противовирусного действия периленовых производных кардинально отличает их от упомянутых выше трех групп препаратов для лечения гриппа.

Рибонуклеозид (IV) ранее не был описан. Также ранее не проводилось тестирование противовирусной активности периленосодержащих соединений по отношению к другим респираторным вирусам. Целью данной работы был синтез рибонуклеозидного производного (IV) и получение данных по противовирусной активности соединений (I)–(IV) для вируса гриппа А и двух других респираторных вирусов: парагриппа типа 3 и респираторно-синцициального.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соединение (IV) было получено в четыре стадии из уридина (V) (схема 1). Периленилэтинильные производные нуклеозидов обладают малой растворимостью в большинстве растворителей, что затрудняет их препаративную очистку с помощью колоночной хроматографии. Поэтому обычно применяют ацильные защиты для гидроксильных групп углеводного фрагмента, что позволяет повысить растворимость продукта *sp*–*sp*² сочетания

и проводить его хроматографическую очистку после этой стадии [8, 11, 15, 16]. В качестве такой защитной группы была выбрана изобутирильная. Ацилирование уридина изомасляным ангидридом привело к 2',3',5'-*O*-ацилзащищенному нуклеозиду (VI), который далее галогенировали в 5-йодпроизводное (VII). Последний алкинилировали 3-этинилпериленом в условиях реакции Соногаширы с образованием продукта (VIII), который имел достаточную растворимость для удобной очистки с помощью колоночной хроматогра-

фии на силикагеле. Для удаления защитных групп соединение (VIII) подвергали щелочному гидролизу в мягких условиях, получая целевой рибонуклеозид **rUY11** (IV). Как и другие периленилэтильные производные нуклеозидов, вещество (IV) весьма мало растворимо в воде, но достаточно растворимо в DMSO. Растворы вещества (IV) обладают яркой желто-зеленой флуоресценцией, характерной для периленилэтилурацильных производных.

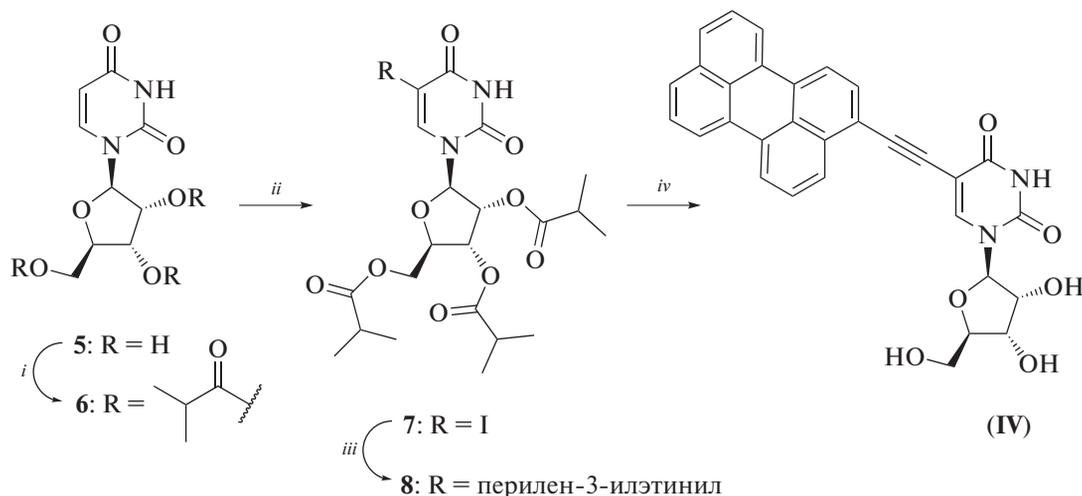


Схема 1. Реагенты и условия реакции: *i*) изомасляный ангидрид, 4-диметиламинопиридин (DMAP), пиридин, 83%; *ii*) иод, нитрат аммония-церия(IV) (CAN), ацетонитрил, 80°C, 93%; *iii*) 3-этинилперилен, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), иодид меди (I), триэтиламин, DMF, 78%; *iv*) карбонат калия, метанол, 85%.

Для соединений (I)–(IV) проводили тестирование противовирусной активности *in vitro* в отношении вирусов гриппа А, парагриппа человека типа 3 и респираторно-синцитиального вируса. Данные по их противовирусной активности и цитотоксичности приведены в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что цитотоксичность препаратов на обеих культурах клеток оказалась в целом сходной. При этом три из четырех исследованных препаратов являются низкотоксичными для клеточной культуры (CC_{50} колебалось в пределах 492–998 мкМ), в то время как ненуклеозидное соединение **cm1pUY11** (III) проявило существенно более выраженные цитотоксические свойства, что, возможно, связано с наличием пивалоилоксиметильной группы, которая может распадаться до свободного пивалата и угнетать обмен L-карнитина в клетках [17].

Значения EC_{50} для всех препаратов оказались также сходными и колебались в пределах от 0.5 до 7.1 мкМ, что приводило к высоким значениям индекса селективности (SI). Для всех тестируемых соединений индекс селективности превысил пороговое значение 10, которое позволяет считать препарат перспективным для дальнейших

исследований, даже несмотря на высокие значения CC_{50} , как для препарата **cm1pUY11**.

Таким образом, все использованные в настоящей работе соединения можно охарактеризовать как имеющие высокие противовирусные свойства в отношении вирусов гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиального вируса при исследовании *in vitro* на культурах клеток.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все растворители и реагенты использовались без дополнительной очистки. 3-Этинилперилен [8, 18], а также соединения (I) [8], (II) [9, 19] и (III) [14] синтезировали как описано ранее. 1H и ^{13}C ЯМР-спектры были получены на ЯМР-спектрометре Bruker Avance III 500 МГц с отнесением сигналов по пикам остаточных протонов в растворителях: $CDCl_3$ (7.26 м.д. для 1H и 77.16 м.д. для ^{13}C) и $DMSO-d_6$ (2.50 м.д. для 1H и 39.52 м.д. для ^{13}C). КССВ приведены в герцах (Гц) для соответствующих мультиплетов. УФ-спектры были получены на спектрофотометре Varian Cary 100. Спектры флуоресценции получены на спектрометре Perkin Elmer LS 55. Тонкослойная хроматография выпол-

Таблица 1. Противовирусная активность и цитотоксичность соединений **(I)–(IV)** на культурах клеток МДСК (для вируса гриппа) и НЕР-2 (для вируса парагриппа и RSV). SI – химиотерапевтический индекс (индекс селективности), равен отношению CC_{50}/EC_{50}

Соединение	Вирус гриппа А (IVA)			Вирус парагриппа человека типа 3 (PIV-3)			Респираторно-синцициальный вирус (RSV)		
	CC ₅₀ , мкМ	EC ₅₀ , мкМ	SI	CC ₅₀ , мкМ	EC ₅₀ , мкМ	SI	CC ₅₀ , мкМ	EC ₅₀ , мкМ	SI
dUY11 (I)	492 ± 56	2.7 ± 0.7	180	598 ± 44	2.2 ± 0.5	270	598 ± 44	1.8 ± 0.2	330
aUY11 (II)	894 ± 23	5.2 ± 0.4	170	998 ± 59	1.3 ± 0.3	770	998 ± 59	2.3 ± 0.1	430
cm1pUY11 (III)	34 ± 1.9	0.50 ± 0.02	68	45 ± 3.4	4.3 ± 0.2	10	45 ± 3.4	1.9 ± 0.1	24
rUY11 (IV)	658 ± 34	6.4 ± 1.2	100	599 ± 23	2.9 ± 0.4	210	599 ± 23	7.1 ± 0.2	84

нялась на алюминиевых пластинах TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

2',3',5'-О-триизобутирилуридин (VI). К раствору уридина (5.00 г, 20.48 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (20 мг) в сухом пиридине (35 мл) одной порцией добавляли изомасляный ангидрид (10.2 мл, 61.43 ммоль), после чего перемешивали при комнатной температуре 24 ч, разбавляли метанолом (5 мл) и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (200 мл), промывали насыщенным водным NaHCO₃ (2 × 150 мл) и насыщенным водным NaCl (150 мл). Органическую фазу сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0 → 2% метанол в дихлорметане (об.)) и получали продукт VI (7.72 г, 83%) в виде белой пены. R_f 0.65 (*n*-гексан–этилацетат, 1 : 1 (об.)). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 9.26 (с, 1H), 7.42 (д, J 8.1, 1H), 6.13–6.04 (м, 1H), 5.77 (д, J 8.2, 1H), 5.33–5.28 (м, 2H), 4.42–4.26 (м, 3H), 2.67–2.49 (м, 3H), 1.26–1.08 (м, 18H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 176.44, 175.83, 175.81, 162.93, 150.29, 139.23, 103.47, 87.16, 80.53, 72.86, 70.23, 63.32, 34.11, 33.86, 33.79, 19.10, 19.05, 18.97, 18.88, 18.82, 18.80.

2',3',5'-О-триизобутирил-5-иодуридин (VII). К раствору соединения (VI) (7.60 г, 16.72 ммоль) в сухом ацетонитриле (210 мл) добавляли аммоний-церию(IV) нитрат (9.17 г, 16.72 ммоль) и иод (2.49 г, 10.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (200 мл) и промывали насыщенным водным NaCl (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали 5% водным NaHSO₃ (100 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0 → 1% метанол в дихлорметане (об.)) и получали продукт (VII) (9.00 г, 93%) в виде белой пены. R_f 0.75 (*n*-гексан–этилацетат, 1 : 1 (об.)). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.16 (с, 1H), 7.86 (с, 1H), 6.10 (д, J 5.9, 1H), 5.35–5.25 (м, 2H), 4.44 (дд, J 12.5, 3.1, 1H), 4.36 (кв, J 3.0, 1H), 4.30 (дд, J 12.5, 2.4, 1H), 2.74 (п, J 7.0, 1H), 2.59 (дп, J 21.1, 7.0, 2H), 1.26 (дд, J 7.0, 0.8, 6H), 1.19 (дд, J 6.9, 0.9, 6H), 1.15 (д, J 7.0, 6H). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 176.49, 175.84, 175.80, 159.69, 149.99, 143.63, 86.89, 80.96, 73.14, 70.28, 69.80, 63.22, 34.14, 33.87, 33.78, 19.36, 19.20, 18.97, 18.88, 18.81, 18.78.

2',3',5'-О-триизобутирил-5-(перилен-3-илэтинил)уридин (VIII). К раствору защищенного иодида (VII) (280 мг, 0.48 ммоль) и 3-этинилперилена (177 мг, 0.64 ммоль) в сухом DMF (13 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (67 мг, 0.058 ммоль), иодид меди(I) (22 мг, 0.12 ммоль) и триэтиламин (268 мкл, 1.93 ммоль), после чего трижды попеременно дегазировали и продували аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 12 ч и упаривали досуха. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали во-

дой (20 мл), промывали насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным водным NaCl (20 мл). Органическую фазу сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (толуол–этилацетат) и получали продукт (VIII) (273 мг, 78%) в виде коричневой пены. R_f 0.55 (*n*-гексан–этилацетат, 2 : 1 (об.)). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 11.96 (с, 1H), 8.51–8.33 (м, 4H), 8.33–8.23 (м, 2H), 7.90–7.78 (м, 2H), 7.75–7.64 (м, 2H), 7.57 (т, J 7.7, 2H), 5.98 (д, J 4.6, 1H), 5.63–5.51 (м, 1H), 5.43 (с, 1H), 4.37 (с, 3H), 2.69–2.54 (м, 3H), 1.15–1.04 (м, 18H). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 175.79, 174.94, 161.38, 149.32, 143.73, 134.21, 133.84, 131.43, 131.06, 130.60, 130.09, 129.79, 128.76, 128.42, 127.93, 127.81, 127.62, 127.06, 127.02, 125.72, 121.74, 121.49, 121.38, 120.34, 119.19, 99.26, 91.13, 88.22, 88.01, 79.48, 72.50, 69.39, 62.71, 33.22, 33.07, 18.79, 18.69, 18.62, 18.54, 18.51.

5-(Перилен-3-илэтинил)уридин (IV). К раствору соединения (VIII) (250 мг, 0.34 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли одной порцией насыщенный водный K₂CO₃ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при 45°C, разбавляли водой (2 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (5 мл), этанолом (2 мл) и диэтиловым эфиром (5 мл), сушили в вакууме и получали продукт (IV) (151 мг, 85%) в виде коричневого порошка. R_f 0.40 (CH₂Cl₂–MeOH, 1 : 1 (об.)). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.58–8.21 (м, 6H), 7.82 (д, J 7.7, 2H), 7.74–7.61 (м, 2H), 7.55 (т, J 7.8, 2H), 5.84 (д, J 4.2, 1H), 5.70–4.93 (м, 2H), 4.19–3.97 (м, 2H), 3.89 (д, J 4.5, 1H), 3.83–3.57 (м, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆): δ 143.53, 134.15, 133.71, 130.81, 130.58, 130.14, 129.99, 129.89, 128.35, 128.15, 127.73, 127.67, 127.56, 126.90, 126.87, 126.04, 121.31, 121.26, 121.06, 120.24, 120.19, 98.81, 98.09, 89.76, 88.94, 84.44, 73.94, 69.28, 60.41. УФ (96% EtOH, λ_{max}, нм (ε, M⁻¹ см⁻¹)): 268 (27800), 291 (25000), 320 (16400), 339 (16000), 369 (12800), 457 (18200), 513 (1600). Флуоресценция (96% EtOH, λ_{max}, нм) (возб. для эм. на 560 нм): 239, 289, 363, 440, 514; (эм. при возб. на 490 нм): 552.

Измерение противовирусной активности в отношении вируса гриппа

Для исследования использовали клеточную культуру MDCK и штамм вируса гриппа A/PR/8/34 (H1N1). Препараты растворяли в DMSO (2000 мкг/мл), разбавляли культуральной средой до концентрации, соответствующей СС₅₀ (концентрация препарата, вызывающая гибель 50% клеток), после чего из данного раствора была приготовлена серия 3-кратных разведений. На поддерживающей среде готовили разведение вируса, соответствующее множественности заражения (m.o.i.) = 1.

Культуру клеток промывали средой и наносили на нее препарат в объеме 100 мкл на лунку в со-

ответствующей концентрации, инкубировали в течение 1 ч в темноте в CO₂-инкубаторе при 37°C и 5% CO₂, добавляли вирус в количестве 100 мкл после чего инкубировали в течение 24 ч в CO₂-инкубаторе при 37°C и 5% CO₂.

По окончании срока инкубации из каждой пробы готовили серию последовательных 10-кратных разведений (10^{-1} – 10^{-7}) в поддерживающей среде, которые наносили на суточный монослой культуры клеток, после чего инкубировали в течение 72 ч в CO₂-инкубаторе при 37°C и 5% CO₂.

Титр вируса определяли с помощью реакции гемагглютинации, для чего культуральную среду переносили в соответствующие лунки иммунологических планшетов с U-образным дном и добавляли равный объем 1% суспензии куриных эритроцитов в физиологическом растворе. По истечении 40 мин визуально оценивали наличие или отсутствие гемагглютинации в лунках. Титр вируса был рассчитан по методу Рида и Менча [20] и выражен в 50% тканевых инфекционных дозах (ТИД₅₀) на 100 мкл объема. Противовирусная активность препарата оценивали по снижению титра вируса в опыте по сравнению с контролем.

Измерение противовирусной активности в отношении вируса парагриппа и респираторно-синцитиального вируса

Для исследования были взяты клеточная культура HEp-2 и штаммы вируса парагриппа III v2932 и респираторно-синцитиального вируса A2. Препараты растворяли в DMSO (2000 мкг/мл) и далее в культуральной среде до концентрации, соответствующей СС₅₀, после чего из исходного раствора была приготовлена серия 3-кратных разведений. На поддерживающей среде готовили серию 10-кратных разведений вируса (10^{-1} – 10^{-7}).

Культуру клеток промывали средой, наносили препарат в объеме 200 мкл на лунку в соответствующей концентрации, инкубировали в течение 1 ч при температуре 37°C и 5% CO₂, препараты удаляли и наносили снова по 100 мкл на лунку в двойной концентрации и сразу же добавляли по 100 мкл вируса, инкубировали в течение 1 ч при температуре 37°C и 5% CO₂, смывали вирус, наносили препараты в исходной концентрации и инкубировали в течение 6 суток при температуре 37°C и 5% CO₂.

Титр вируса определяли с помощью клеточно-иммуноферментного анализа (cell-ELISA). Для проведения анализа, клеточная культура фиксировалась холодным 80% ацетоном в течение 15 мин, промывалась с помощью буфера PBS-T. Затем на нее наносили раствор первичных мышечных антител к белку HN вируса парагриппа, инкубировали 2 ч при комнатной температуре при непрерывном перемешивании, промывали буфером, наносили вторичные антимышечные антитела и снова инкубировали в течение 2 ч при непрерыв-

ном перемешивании. Антитела отмывали и наносили субстрат-хромогенную смесь с 3,3',5,5'-тетраметилбензидином (ТМВ). Через 5 мин реакцию останавливали с помощью 0.1 М серной кислоты и оценивали оптическую плотность раствора при длине волны 450 нм. Наличие заражения определяли по превышению значения оптической плотности образца по сравнению с контролем. Титр вируса был рассчитан по методу Рида и Менча [20].

Измерение цитотоксичности

Для каждого вещества из исходного сток-раствора в DMSO (2000 мкг/мл) разбавлением культуральной средой готовили серию последовательных двукратных разведений. Культуру клеток промывали средой, наносили на нее препарат в объеме 100 мкл на лунку в соответствующей концентрации и инкубировали в течение 24 ч при температуре 37°C и 5% CO₂. Клетки промывали раствором PBS и наносили раствор 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид (МТТ) на поддерживающей среде в концентрации 0.5 мкг/мл и инкубировали в течение 1.5 ч при температуре 37°C и 5% CO₂, раствор МТТ удаляли, растворяли осадок в 96% этиловом спирте и определяли оптическую плотность раствора при длине волны 535 нм на планшетном ридере Wallas Perkin Elmer. На основании полученных данных с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 5.0 определяли СС₅₀.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского Национального Фонда (РНФ), грант № 15-15-00053. А.А. Чистов поддержан стипендией Президента РФ, проект СП-4083.2018.4.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

За время подготовки статьи к печати (декабрь 2019 г – февраль 2020 г) человечество столкнулось с внезапной вспышкой острого респираторного заболевания со значительной летальностью, вызываемого оболочечным коронавирусом SARS-CoV-2. На данный момент (28.02.20) заболевание зарегистрировано во многих странах и существует угроза пандемии [21]. Неожиданное появление нового вируса и его быстрое распространение подтверждает актуальность разработки противовирусных терапевтических препаратов широкого спектра, мишенью которых являлся бы липидный бислой оболочечных вирусов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Krammer F., Smith G.J.D., Fouchier R.A.M., Peiris M., Kedzierska K., Doherty P.C., Palese P., Shaw M.L., Treanor J., Webster R.G., Garcia-Sastre A.* // *Nature Rev. Dis. Primers*. 2018. V. 4. Article 3.
2. *Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R., Tempia S., Cohen C., Gran J.M., Schanzer D., Cowling B.J., Wu P., Kyncl J., Ang L.W., Park M., Redlberger-Fritz M., Yu H., Espenhain L., Krishnan A., Emukule G., van Asten L., da Silva S.P., Aungkulanon S., Buchholz U., Widdowson M.-A., Bresee J.S.* // *Lancet*. 2018. V. 391. P. 1285–1300.
3. *Monto A.S., Fukuda K.* // *Clin. Inf. Dis.* 2019. 2020. V. 70. P. 951–957.
4. *Long J.S., Mistry B., Haslam S.M., Barclay W.S.* // *Nature Rev. Microbiol.* 2019. V. 17. P. 67–81.
5. *Gubareva L.V., Besselaar T.G., Daniels R.S., Fry A., Gregory V., Huang W., Hurt A.C., Jorquera P.A., Lackenby A., Leang S.K., Lo J., Pereyaslov D., Rebelo-de-Andrade H., Siqueira M.M., Takashita E., Odagiri T., Wang D., Zhang W., Meijer A.* // *Antivir. Res.* 2017. V. 146. P. 12–20.
6. *Hauge S.H., Dudman S., Borgen K., Lackenby A., Hungnes O.* // *Emerg. Inf. Dis.* 2009. V. 15. P. 155–162.
7. *van Dongen M.J.P., Kadam R.U., Juraszek J., Lawson E., Brandenburg B., Schmitz F., Schepens W.B.G., Stoops B., van Diepen H.A., Jongeneelen M., Tang C., Vermont J., van Eijgen-Obregoso Real A., Blokland S., Garg D., Yu W., Coutier W., Lanckacker E., Klap J.M., Peeters D.C.G., Wu J., Buyck C., Jonckers T.H.M., Roymans D., Rovens P., Vogels R., Koudstaal W., Friesen R.H.E., Raboisson P., Dhanak D., Goudsmit J., Wilson I.A.* // *Science*. 2019. V. 363. eaar6221.
8. *Андронов В.Л., Скоробогатый М.В., Манасова Е.В., Берлин Ю.А., Коршун В.А., Галегов Г.А.* // *Биоорганическая химия*. 2003. Т. 29. С. 290–295. [*Andronova V.L., Skorobogatyi M.V., Manasova E.V., Berlin Y.A., Korshun V.A., Galegov G.A.* // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2003. V. 29. P. 262–266.]
9. *St. Vincent M.R., Colpitts C.C., Ustinov A.V., Muqadas M., Joyce M.A., Barsby N.L., Epand R.F., Epand R.M., Khramy-shev S.A., Valueva O.A., Korshun V.A., Tyrrell D.L.J., Schang L.M.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. P. 17339–17344.
10. *Colpitts C.C., Ustinov A.V., Epand R.F., Epand R.M., Korshun V.A., Schang L.M.* // *J. Virol.* 2013. V. 87. P. 3640–3654.
11. *Speerstra S., Chistov A.A., Proskurin G.V., Aralov A.V., Ulashchik E.A., Streshnev P.P., Shmanai V.V., Korshun V.A., Shang L.M.* // *Antivir. Res.* 2018. V. 149. P. 164–173.
12. *Orlov A.A., Chistov A.A., Kozlovskaya L.I., Ustinov A.V., Korshun V.A., Karganova G.G., Osolodkin D.I.* // *Med. Chem. Commun.* 2016. V. 7. P. 495–499.
13. *Hakobyan A., Galindo I., Nañez A., Arabyan E., Karalyan Z., Chistov A.A., Streshnev P.P., Korshun V.A., Alonso C., Zakaryan H.* // *J. Gen. Virol.* 2018. V. 99. P. 148–156.
14. *Chistov A.A., Orlov A.A., Streshnev P.P., Slesarchuk N.A., Aparin I.O., Rathi B., Brylev V.A., Kutyaikov S.V., Mikhura I.V., Ustinov A.V., Westman G., Palyulin V.A., Jain N., Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Korshun V.A.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 171. P. 93–103.
15. *Vigant F., Hollmann A., Lee J., Santos N.C., Jung M.E., Lee B.* // *J. Virol.* 2014. V. 88. P. 1849–1853.
16. *Chistov A.A., Ivanov N.M., Kutyaikov S.V., Ustinov A.V., Glybin A.V., Streshnev P.P., Mikhura I.V., Korshun V.A.* // *Tetrahedron Lett.* 2016. V. 57. P. 4821–4823.
17. *Brass E.R.* // *Pharmacol. Rev.* 2002. V. 54. P. 589–598.
18. *Chistov A.A., Kutyaikov S.V., Ustinov A.V., Aparin I.O., Glybin A.V., Mikhura I.V., Korshun V.A.* // *Tetrahedron Lett.* 2016. V. 57. P. 1003–1006.
19. *Chistov A.A., Kutyaikov S.V., Guz A.V., Mikhura I.V., Ustinov A.V., Korshun V.A.* // *Org. Prep. Proced. Int.* 2017. V. 49. P. 377–381.
20. *Reed L.J., Muench H.* // *Am. J. Hygiene*. 1938. V. 27. P. 493–497.
21. *Cohen J., Kupferschmidt K.* // *Science*. 2020. V. 367. P. 962–963.

5-(Perylen-3-Ylethynyl)uracil Derivatives Inhibit Reproduction of Respiratory Viruses

Y. V. Nikolayeva*, E. A. Ulashchik**, E. V. Chekerda*,

A. V. Galochkina*, N. A. Slesarchuk***, ****, *****, A. A. Chistov***, *****, T. D. Nikitin***, ****, V. A. Korshun***, *****, *****, #, V. V. Shmanai**, A. V. Ustinov***, *****, and A. A. Shtro*

#Phone: +7 (499) 724-67-15; e-mail: v-korshun@yandex.ru

*Smorodintsev Research Institute of Influenza, ul. Professora Popova 15/17, St. Petersburg, 197376 Russia

**Institute of Physical Organic Chemistry of NAS Belarus, ul. Surganova 13, Minsk, 220072 Belarus

***Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, ul. Mikluho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

****Department of Chemistry Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1, Moscow, 119991 Russia

*****Department of Biology and Biotechnology, National Research University Higher School of Economics, ul. Vavilova 7, Moscow, 117312 Russia

*****Gause Institute of New Antibiotics, ul. Bolshaya Pirogovskaya 11, Moscow, 119021 Russia

5-(Perylen-3-ylethynyl)uridine has been synthesized and its ability to inhibit effectively the reproduction of respiratory disease pathogens influenza A virus, parainfluenza virus (type 3) and human respiratory syncytial virus in cell culture was shown, along with known compounds, 5-(perylene-3-ylethynyl)-2'-deoxy-uridine, 5-(perylene-3-ylethynyl)-arabino-uridine and 1-carboxymethyl-3-pivaloyloxymethyl-5-(perylene-3-ylethynyl)uracil.

Keywords: peryleneylethynyluracil compounds, nucleosides, non-nucleoside derivatives, antiviral activity, influenza A virus, respiratory viruses